



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Dato: 27 dec 2016

Titel: Nivolumab/Opdivo til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med Brentuximab vedotin.

Lægemidlets navn: Nivolumab (Opdivo)

Kontaktperson:

Navn: Martin Hutchings
 Institution: Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
 Stilling: Overlæge
 Adresse: Blegdamsvej 9
 Telefonnummer: 35459696
 E-mailadresse: martin.hutchings@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Martin Hutchings, overlæge ved Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, på vegne af Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfomgruppe

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Medlemmerne af Hodgkingruppen under Dansk Lymfomgruppe.

Resultaterne af de nævnte studier er indgående diskuteret med prof. Andreas Engert, formand for German Hodgkin Study Group (GHSg), med European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group for Hodgkin Lymphoma, med EORTC lymphoma group, med ass. prof. Philippe Armand fra Dana Farber Cancer Institute/Harvard Medical School, og med prof. Anas Younes fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af klassisk Hodgkin lymfom (cHL) efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med Brentuximab vedotin.

Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er vedlagt.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Ca. 8 patienter årligt i Danmark.

Der er ca. 125 nye tilfælde af cHL årligt i Danmark. Ca. 100 helbredes af 1. liniebehandling. Af de resterende 25, som enten oplever behandlingssvigt eller tilbagefald, vil 15-18 patienter gennemgå højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT), mens de resterende som ikke skønnes egnede til HD+ASCT vil blive behandlet med konventionel kemoterapi. Cirka 10-12 patienter vil senere opleve nyt tilbagefald og blive tilbudt behandling med Brentuximab vedotin, forudsat at dette ikke allerede er givet som konsolidering efter HD+ASCT. Nogle få af disse bliver langtidsoverlevende, men størstedelen vil opleve nyt relaps og herefter være kandidater til behandling med Nivolumab.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Klassisk Hodgkin lymfom behandles i Danmark såvel som internationalt med kombinationskemoterapi, hyppigst anvendes regimerne ABVD eller BEACOPPesc, ved tidlige stadier ofte i kombination med stråleterapi. Herved helbredes 70-85 % af patienterne. De patienter der oplever tilbagefald eller ikke responderer tilstrækkeligt på behandlingen, kan i ca. 50 % af tilfældene helbredes ved hjælp af højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT). Denne 2. linie behandling kræver en relativt god almentilstand og tilbydes sjældent til patienter over 70 år eller til patienter med betydelig comorbiditet. For at den kurativt intenderede 2. liniebehandling med HD+ASCT kan have den ønskede effekt, skal der opnås den bedst mulige sygdomskontrol med den indledende relapsbehandling, kaldet induktionsbehandlingen. Der er en række sådanne induktionsregimer, og de er nogenlunde ligeværdige, med responsrater på 70-80 % og det fører som nævnt til helbredelse i 50 % af tilfældene. Det efterlader med andre ord 50 % af de højdosisbehandlede, foruden de der ikke er kandidater til HD+ASCT, med meget begrænsede behandlingsmuligheder, oftest kun palliativ kemoterapi, enten monoterapi eller kombinationsbehandlinger. Meget få, udvalgte patienter som opnår godt og langvarigt respons, kan tilbydes allogen knoglemarvstransplantation, som i givet fald kan medføre helbredelse. I 2014 blev lægemidlet Brentuximab vedotin godkendt til behandling af patienter med tilbagefald efter HD+ASCT og til patienter med tilbagefald og uden mulighed for HD+ASCT. Brentuximab vedotin medfører respons hos 75% af patienterne og nyeste data viser at 15-20 % af patienterne 4-5 år efter afsluttet behandling med Brentuximab vedotin fortsat er sygdomsfri. Patienter som er refraktære overfor kemoterapi og hos hvem Brentuximab vedotin ikke har effekt, har ikke udsigt til nogen varig sygdomskontrol, hos

disse patienter er livsforlængende og lindrende behandling eneste tilbud (Eichenauer D, et al. Ann Oncol 2014).

Et nyligt publiceret fase-2 studie viser imidlertid, at behandling med de nye PD1-hæmmere (også kaldet checkpoint-inhibitorer) ved at ophæve en blokering af det naturlige immunrespons mod det maligne infiltrat kan medføre respons hos størstedelen af patienter med Hodgkin lymfom, selv hos kemorefraktære patienter og selv efter svigt af Brentuximab vedotin (Younes A, et al. Lancet Oncol 2016). Resultaterne af fase-2 studiet bekræfter tidligere publicerede data fra et fase-1 studie hvor der indgik lignende patienter med Hodgkin lymfom (Ansell S, et al. NEJM 2015; Ansell S, et al. ASH 2015). Nivolumab er allerede godkendt til behandling af malignt melanom, lungekræft og renalcellecarcinom, men den meget høje ekspresion af PD-L1 på Hodgkin-cellerne tyder på at dette checkpoint er centralt i Hodgkin-cellernes evne til at overleve, og således forklarer den meget høje aktivitet af stofferne ved behandling af cHL. Der er ikke megen tvivl om, at PD1-hæmmerne kommer til at spille en endog meget central rolle i fremtidig behandling af cHL, i første omgang til behandling af patienter med fremskreden sygdom der er refraktær overfor de allerede på nuværende tidspunkt tilgængelige, dokumenterede behandlinger.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget grundig litteratursøgning efter principperne beskrevet i appendix 1. Der er ved supplerende litteratursøgning ikke fundet yderligere publikationer som vurderes at kunne bidrage væsentligt til belysning af ansøgningen.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Effekten af PD1-hæmmere ved cHL er indtil videre demonstreret i ikke-randomiserede (fase 1 og fase 2) studier med særdeles overbevisende resultater. Evidensniveauet er 1C.

I alt 103 patienter er inkluderet i de to omtalte studier (23 i fase 1 studiet og 80 i fase 2 studiet).

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Der er ingen standardbehandling, hverken i Danmark eller i udlandet, for patienter med cHL, som oplever behandlingssvigt eller tilbagefald efter flere linier kemoterapi og som er refraktære overfor Brentuximab vedotin. De overbevisende resultater fra studierne af Nivolumab kan uden videre overføres til danske forhold, og der hersker som anført ikke megen tvivl om, at dette stof i fremtiden således vil være en væsentlig del af Hodgkin-behandlingen. De aktuelle tilbud til patienter i denne svære situation er forskellige former for kemoterapi, typiske milde enkeltstofbehandlinger med palliativt sigte eller kombinationsbehandlinger med det formål at give lidt mere varig sygdomskontrol. Det bedste regime til behandling af patienter med flere tilbagefald eller behandlingssvigt er kombinationen GVD, som er en relativt krævende behandling, men som medfører et vist respons hos ca. 70 % af patienterne (Bartlett N, et al. Ann Oncol 2007). Varigheden af respons er imidlertid hos patienter med kemorefraktær sygdom i gennemsnit kun få

måneder (Bartlett N, et al. Ann Oncol 2007. Arai S, et al. Leuk Lymphoma 2013), således kommer disse patienter, selv efter behandling med det bedst kendte regime, sjældent i en varig sygdomskontrol (der f.eks. kan muliggøre en succesfuld allogent knoglemarvstransplantation), og langt størstedelen dør indenfor få år.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

I begge studier indgik patienter med gentagne cHL tilbagefald eller behandlingssvigt. I fase 1 studiet indgik enkelte patienter som ikke havde været eksponeret for Brentuximab vedotin (5 ud af 23 patienter), mens alle 80 patienter i fase 2 studiet havde gennemgået både HD+ASCT og behandling med Brentuximab vedotin.

Populationerne i de omtalte studier svarer helt til tilsvarende danske patienter.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Fase 1 studiet viste overall respons rate (ORR) på 87% og komplet respons rate (CRR) rate på 26% (Ansell S, et al. NEJM 2015). Næsten halvdelen af de patienter der opnåede respons havde varighed af respons på mere end et år og er fortsat relapsfri efter en median follow-up tid på ca. 1½ år (Ansell S, et al. ASH 2015).

Fase 2 studiet viste ORR på 66% og CRR på 9%, bedømt af et uafhængigt panel til responsvurdering. Bedømt af investigatorene var ORR 72,5% og CRR 28%. Da median follow-up ved seneste publicerede analyse af data kun var ca. 9 mdr., og da 64% af patienterne på tidspunktet for den analyses var i fortsat behandling med Nivolumab, er responsvarigheden nødvendigvis undervurderet. Med det forbehold var responsvarigheden vurderet af det uafhængige panel og investigatorene hhv. 8 og 9 måneder (Younes A, et al. Lancet Oncol 2016).

Begge studier viste en gunstig bivirkningsprofil, således lever de fleste patienter under behandlingen med ganske beskedne behandlingsrelaterede gener.

Der er som det fremgår tale om ikke-randomiserede studier, og derfor er der ingen kontrolgruppe.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Bivirkningerne til Nivolumab er velkendte, da stoffet allerede er godkendt til behandling af bl.a. lungecancer og melanom. Ifølge det eksisterende SPC for Nivolumab er de mest almindelige bivirkninger træthed, udslæt, kløe, diarré og kvalme. Denne bivirkningsprofil blev bekræftet i fase 2 studiet af HL, hvor de almindeligste bivirkninger var træthed (25%), infusionsrelaterede reaktioner (20%), udslæt (16%), ledsmerter (14%), feber (14%), kvalme (13%), diarré (10%), og kløe (10%). På nær et enkelt tilfælde af grad 3 udslæt var alle disse bivirkninger milde (grad 1-2) (Younes A, et al. Lancet Oncol 2016).

Bivirkningerne til Nivolumab er oftest immunmedierede, dvs. de skyldes T-celleaktivering og antager en karakter der minder om autoimmune tilstande. Af immunmedierede bivirkninger kan nævnes endokrinopater, colitis, pneumonitis, dermatitis, og forhøjede leverenzymmer. Disse problemer er set i tidligere studier af patienter med solide tumorer (se Nivolumab SPC) og i fase 2 studiet af HL patienter. I langt de fleste tilfælde kan immunmedierede bivirkninger håndteres med pausering af Nivolumab og evt. kortvarig immunosuppressiv behandling (oftest prednisolon, se særlig vejledning i SPC).

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Fase 2 studiet er som nævnt publiceret med meget kort follow-up og der forventes derfor flere analyser af både efficacy og safety, særligt med henblik på varighed af respons. Der foregår herudover en lang række undersøgelser af Nivolumabs effekt ved HL, herunder et fase 1-2 studie til undersøgelse af safety og effekt af Nivolumab i kombination med Brentuximab vedotin ([clinicaltrials.gov NCT02572167](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02572167)).

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Ingen særlige etiske overvejelser. Der er tale om en sædvanligvis veltolereret og særdeles effektiv targeteret behandling af en ellers 100% dødelig tilstand.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Som anført ovenfor er bivirkningerne (se nedenfor) ved denne form for immunterapi ret beskedne, og af helt anderledes karakter end ved konventionel kræftbehandling. Alternativ til Nivolumab vil være konventionel kemoterapi, der alt andet lige må betragtes som betydeligt mere belastende og risikabel end Nivolumab. Således må det forventes at en større del af patienterne, hvis de har adgang til behandling med Nivolumab, vil være i stand til at opretholde bedst mulig livskvalitet, herunder sociale og beskæftigelsesmæssige forpligtelser og aktiviteter.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?	Ja, som ved enhver anden ny behandling kræves information og uddannelse af både læger, sygeplejersker og andre personalegrupper. Flere af landets hæmatologiske afdelinger har dog allerede erfaring med checkpoint inhibitorer, herunder Nivolumab, både fra kliniske studier og fra off-label brug til enkeltpatienter. Der er ingen relevante overvejelser vedrørende arbejdsmiljø.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?	Nej, alle involverede afdelinger giver allerede monoklonale antistoffer, og der er ingen særlige komplicerende faktorer vedrørende håndtering af medicinen. Der er tale om ganske simple infusionsbehandlinger som gives ambulant hver 14. dag.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?	Udgifter til lægemidlet. Erfaring med en stofgruppe der må forventes at komme til at få en fremtrædende rolle indenfor behandlingen af en række hæmatologiske sygdomme.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?	Ingen
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?	Ingen

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?	Nej
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?	Som anført vil ca. 8 danske patienter årligt være kandidater til denne type behandling.. Patienterne behandles ambulant hver 14. dag.
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?	Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?	Ingen merudgifter. Færre patienter med uhelbredelig HL vil naturligvis være en stor gevinst både for øvrige dele af sygehussektoren og også samfundsøkonomisk generelt.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Ingen, omend forventet EMA-godkendelse af det konkurrerende stof pembrolizumab til samme indikation kunne tænkes at påvirke prisen i nedadgående retning.

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and Brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(9): 1283-94. (ref. 2)	Vurdering af effekt af og bivirkninger til Nivolumab ved behandling af patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært Hodgkin lymfom, tidligere behandlet med HD+ASCT og Brentuximab vedotin. Primære effektmål: Responsrater, varighed af respons samt bivirkninger.	Single-arm fase 2 studie	2014-15	80 patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom, alle tidligere behandlet med HD+ASCT og Brentuximab vedotin	Fase 2 studiet viste ORR på 66% og CRR på 9%, bedømt af et uafhængigt panel til responsvurdering. Bedømt af investigatorene var ORR 72,5% og CRR 28%. Da median follow-up ved seneste publicerede analyse af data kun var ca. 9 mdr., og da 64% af patienterne på tidspunktet for den analyse var i fortsat behandling med Nivolumab, er responsvarigheden nødvendigvis undervurderet. Med det forbehold var responsvarigheden vurderet af det uafhængige panel og investigatorene hhv. 8 og 9 måneder (Younes A, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2016).	Væsentligste styrke er at studiet undersøger effekten af en behandling som er målrettet en indbygget svaghed ved Hodgkin lymfom, nemlig den overekspression af PD-L1 som antages at skyldes nogle genetiske forandringer (polysomi, copy gain og amplifikation af 9p24) som har vist sig at være karakteristisk for HL. Herved opnås meget høj aktivitet, selv hos patienter der er helt refraktære overfor konventionelle behandlingsprincipper. Væsentligste svaghed er at studiet ikke er randomiseret, hvilket dog anses for en urealistisk forventning i den givne population.	Evidensniveau: 1C Det er ikke muligt at vurdere intern validitet af et fase 2 studie præsenteret som foredrag/abstract. Det skal anføres at det pga. tilstandens sjældne forekomst anses for særdeles vanskeligt at udføre fase 3 studier relaps/refraktært Hodgkin lymfom, og et sådant studie er da heller aldrig udført. Det største studie af en tilsvarende gruppe patienter er det fase 2 studie af 102 patienter, som ledte til godkendelsen af Brentuximab vedotin (ref. 8)
Stephen Ansell, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2015; 372(4): 311-9. (Ref. 3) Stephen Ansell, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: Clinical outcomes from extended follow-up of a phase 1 study (CA209-039). <i>ASH</i> 2015 (ref. 4)	At vurdere effekten af og bivirkninger til Nivolumab ved behandling af patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært Hodgkin lymfom. Primære effektmål: Responsrater, varighed af respons samt bivirkninger.	Single-arm fase 1b studie (ekspansionskohorte til oprindeligt fase 1 studie)	2012-13	23 patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom	20 ud af 23 patienter (87%) opnåede målbart respons, heraf 6 patienter (26%) med komplet respons. I seneste opgørelse var 8 af de 20 patienter fortsat i remission efter mere end 1 års behandling, heraf 7 patienter med remission af mere end 1½ års varighed.	Der er tale om et relativt lille fase 1b studie, og det er en åbenlys og grundlæggende svaghed. Imidlertid: 1. PD1 proteinet og samspillet med dets ligander PDL1 og PDL2 vides at spille en central rolle i Hodgkin lymfom patogenesen, og der er derfor god sammenhæng mellem den teoretiske virkningsmekanisme og den observerede effekt. 2. Resultaterne er helt i overensstemmelse med et samtidigt studie af en anden PD1-hæmmer til behandling af en helt tilsvarende patientgruppe (ref. 7)	Evidensniveau: 1C Som ovenfor

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

Referencer:

1. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 3): iii70-iii75. patients at high risk of relapse (ASH annual meeting, abstract #3172). *Blood* 2015; 126: 3172.
2. Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and Brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1283-94.
3. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311-9.
4. Ansell SM, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: Clinical outcomes from extended follow-up of a phase 1 study (CA209-039). ASH 2015, abstract 583.
5. Bartlett NL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071–1079.
6. Arai S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11): 2531-33.
7. Armand P, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016 Jun 27 (e-pub ahead of print).
8. Younes A, et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183-89.